

## Cardiomiopatia Diabética: Desvendando Mecanismos Fisiopatológicos por Meio de RNAs não Codificantes

*Diabetic Cardiomyopathy: Unraveling Pathophysiological Mechanisms via Non-coding RNAs*

Elida Paula Benquique Ojopi,<sup>1</sup> Éder Anderson Rodrigues,<sup>2</sup> Gustavo Augusto Ferreira Mota,<sup>2</sup> Marina Politi Okoshi,<sup>2</sup> Luana Urbano Pagan<sup>2</sup>

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu,<sup>1</sup> Botucatu, SP – Brasil

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina – Departamento de Clínica Médica,<sup>2</sup> Botucatu, SP – Brasil

**Minieditorial referente ao artigo: A Orientina Alivia o Estresse Oxidativo e a Apoptose na Cardiomiopatia Diabética por Meio do Eixo Lncrna H19/Mir-103-3p/ALDH2/PI3K/AKT**

A cardiomiopatia diabética (CMD) é uma complicação grave do diabetes mellitus (DM) caracterizada por alterações que resultam em remodelamento cardíaco com disfunção ventricular e, eventualmente, insuficiência cardíaca, na ausência de outras condições como hipertensão arterial, valvopatias, doença arterial coronariana e cardiopatias congênitas.<sup>1</sup> A CMD se desenvolve independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares e está associada a alterações metabólicas, incluindo hiperglicemia e hiperlipidemia. Vários mecanismos contribuem para a patogênese da CMD, tais como sinalização insulínica cardíaca desregulada, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, inflamação e alterações no equilíbrio de cálcio.<sup>2</sup> Apesar de sua crescente prevalência, os mecanismos pelos quais a CMD se desenvolve permanecem amplamente não elucidados, e um tratamento eficaz ainda é necessário.<sup>3</sup>

RNAs não codificantes (ncRNAs) são produtos da transcrição que não são traduzidos em proteínas, apresentando uma ampla diversidade quanto à biogênese, tamanho, forma e função. Os ncRNAs mais extensivamente estudados são os microRNAs (miRNAs) e os RNAs longos não codificantes (lncRNAs). Atualmente, é amplamente aceito que ncRNAs com mais de 200 nucleotídeos de comprimento são classificados como lncRNAs. Os miRNAs pertencem a uma classe mais ampla de ncRNAs conhecida como “pequenas RNAs”, definidos por seu tamanho (20–28 nucleotídeos) e associação com proteínas da família Argonata (Ago). Esses pequenos RNAs atuam como guias, direcionando as proteínas Ago para ácidos nucleicos-alvo, a fim de induzir o silenciamento gênico.<sup>4</sup> miRNAs e lncRNAs regulam diversos processos envolvidos na CMD, incluindo estresse oxidativo, inflamação, apoptose e autofagia. Por isso, têm sido explorados como potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos.<sup>5,6</sup>

### Palavras-chave

Cardiomiopatias Diabéticas; MicroRNAs; RNA Longo não Codificante

**Correspondência:** Elida Paula Benquique Ojopi •

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - Avenida Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. CEP 18618-687, Botucatu, SP - Brasil  
E-mail: benquique.ojopi@unesp.br

Artigo recebido em 02/06/2025, revisado em 11/06/2025, aceito em 11/06/2025

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20250395>

H19 é um lncRNA identificado em 1990<sup>7</sup> como um dos transcritos com *imprinting* materno. Possui 2,3 kb de comprimento, é abundantemente expresso e apresenta características de mRNA, exceto pela ausência de potencial codificador. Transcrito pela RNA polimerase II (RNAPII) e localizado no citoplasma, o H19 passa por *capping*, *splicing* e poliadenilação.

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Wang et al.<sup>8</sup> investigaram os efeitos cardioprotetores da orientina, um flavonoide com propriedades antioxidantes,<sup>9,10</sup> com foco no papel dos ncRNAs, especificamente no eixo H19/miR-103-3p/ALDH2/PI3K/AKT. Este estudo interessante avança ao conectar um composto natural a mecanismos moleculares finamente regulados na fisiopatologia da CMD.

A CMD foi induzida em camundongos por meio da combinação de uma dieta rica em gorduras e injeções de estreptozotocina. A pesquisa envolveu vários grupos de tratamento para avaliar os efeitos de diferentes doses de orientina (10 mg/kg, 20 mg/kg e 40 mg/kg por dia, por via intraperitoneal) ao longo de 12 semanas.<sup>8</sup> Apesar dos níveis de glicose no sangue permanecerem inalterados, houve redução significativa da fibrose miocárdica e da apoptose, além de melhora da função cardíaca nos animais tratados. A orientina reduziu os níveis de marcadores bioquímicos de dano cardíaco, como LDH, CK-MB e cTnI. Os resultados sugeriram que a orientina aumentou a atividade de enzimas antioxidantes, uma vez que o pré-tratamento inibiu a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) induzida por alta glicose em cardiomiócitos HL-1. O estudo destacou que os níveis de lncRNA H19 e ALDH2 estavam reduzidos, enquanto miR-103-3p estava aumentado na condição diabética. A orientina reverteu essas alterações, indicando que modula o eixo de sinalização H19/miR-103-3p/ALDH2, o qual desempenha um papel crucial na fisiopatologia da CMD. A orientina também ativou a via de sinalização PI3K/AKT, essencial para a sobrevivência celular, associada à regulação positiva de ALDH2, sugerindo um mecanismo protetor contra o estresse oxidativo e a apoptose em cardiomiócitos. Especificamente, H19 aumentou a expressão de ALDH2 ao se ligar ao miR-103-3p, um inibidor de ALDH2, ativando assim a via PI3K/AKT em células HL-1 tratadas com alta glicose.

Por fim, experimentos de “resgate” (silenciamento de H19 e inibição de PI3K) demonstraram que a depleção de H19 ou a inibição de PI3K reverteu os efeitos protetores da orientina, estabelecendo uma relação causal entre esse

eixo molecular e os benefícios observados. Os resultados deste estudo reforçam as propriedades cardioprotetoras da orientina, previamente sugeridas em outros contextos, como no infarto do miocárdio.<sup>11</sup>

Investigações futuras sobre os alvos diretos de miR-103-3p podem proporcionar uma compreensão mais aprofundada

da rede regulatória envolvida na CMD. Além disso, estudos translacionais em modelos animais maiores e, futuramente, ensaios clínicos em pacientes com CMD, serão cruciais para validar o potencial terapêutico da orientina e a relevância clínica do eixo H19/miR-103-3p/ALDH2/PI3K/AKT como alvo terapêutico.

## Referências

1. Rosa CM, Campos DHS, Reyes DRA, Damatto FC, Kurosaki LY, Pagan LU, et al. Effects of the SGLT2 Inhibition on Cardiac Remodeling in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats, a Model of Type 1 Diabetes Mellitus. *Antioxidants*. 2022;11(5):982. doi: 10.3390/antiox11050982.
2. Rodrigues EA, Rosa CM, Campos DHS, Damatto FC, Murata GM, Souza LM, et al. The Influence of Dapagliflozin on Cardiac Remodeling, Myocardial Function and Metabolomics in Type 1 Diabetes Mellitus Rats. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):223. doi: 10.1186/s13098-023-01196-6.
3. Shou Y, Li X, Fang Q, Xie A, Zhang Y, Fu X, et al. Progress in the Treatment of Diabetic Cardiomyopathy, a Systematic Review. *Pharmacol Res Perspect*. 2024;12(2):e1177. doi: 10.1002/prp2.1177.
4. Chen LL, Kim VN. Small and Long Non-Coding RNAs: Past, Present, and Future. *Cell*. 2024;187(23):6451-85. doi: 10.1016/j.cell.2024.10.024.
5. Xia L, Song M. Role of Non-Coding RNA in Diabetic Cardiomyopathy. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1229:181-95. doi: 10.1007/978-981-15-1671-9\_10.
6. Jakubik D, Fitas A, Eyileten C, Jarosz-Popek J, Nowak A, Czajka P, et al. MicroRNAs and Long Non-Coding RNAs in the Pathophysiological Processes of Diabetic Cardiomyopathy: Emerging Biomarkers and Potential Therapeutics. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):55. doi: 10.1186/s12933-021-01245-2.
7. Brannan CI, Dees EC, Ingram RS, Tilghman SM. The Product of the H19 Gene May Function as an RNA. *Mol Cell Biol*. 1990;10(1):28-36. doi: 10.1128/mcb.10.1.28-36.1990.
8. Wang X, Xiong X, Jiang W, Xu S, Li J. Orientin Alleviates Oxidative Stress And Apoptosis In Diabetic Cardiomyopathy Via The Lncrna H19/Mir-103-3p/ALDH2/PI3K/AKT Axis. *Arq Bras Cardiol*. 2025; 122(7):e20240885. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240885i>.
9. Fahmy MI, Sadek MA, Abdou K, El-Dessouki AM, El-Shiekh RA, Khalaf SS. Orientin: A Comprehensive Review of a Promising Bioactive Flavonoid. *Inflammopharmacology*. 2025;33(4):1713-28. doi: 10.1007/s10787-025-01690-5.
10. Ishaq AR, El-Nashar HAS, Al-Qaaneh AM, Asfandyar, Bashir A, Younis T. Orientin: A Natural Glycoside with Versatile Pharmacological Activities. *Nat Prod Res*. 2025:1-23. doi: 10.1080/14786419.2024.2436119.
11. Li F, Zong J, Zhang H, Zhang P, Xu L, Liang K, et al. Orientin Reduces Myocardial Infarction Size via eNOS/NO Signaling and Thus Mitigates Adverse Cardiac Remodeling. *Front Pharmacol*. 2017;8:926. doi: 10.3389/fphar.2017.00926.

